

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 844.843

N° 784 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

Nouvel antispasmodique.

M. LOUIS LAFON résidant en France (Seine).

Demandé le 24 novembre 1960, à 13^h 6^{me}, à Paris.

Délivré par arrêté du 4 septembre 1961.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 33 de 1961.)

(Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 30 décembre 1959, sous le n° 44.272/59, au nom du demandeur.)

Le phloroglucinol ou trihydroxy-1,3,5-benzène est un solide se présentant sous la forme de prismes rhomboédriques, dont les cristaux renferment deux molécules d'eau de cristallisation. Le corps hydraté fond à 117 °C et, anhydre, il fond vers 218 °C lors d'un chauffage rapide, et entre 200 et 209 °C par chauffage doux; ce corps est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et l'éther.

Le demandeur a découvert que le phloroglucinol avait des propriétés antispasmodiques très intéressantes.

Il a alors procédé à des essais pharmacologiques nombreux pour vérifier que le phloroglucinol pouvait être utilisé sans danger et avec une activité importante en thérapeutique.

En premier lieu, on a procédé à des essais de toxicité aiguë. On a déterminé la toxicité aiguë par voie intra-péritonéale chez la souris blanche. On a opéré sur 44 souris femelles de race Webster, d'un poids variant entre 16 et 25 g. On a étudié la toxicité pour des doses croissant de 0,25 à 2 g par kg; même à cette dernière dose, on n'a observé aucune mortalité immédiate. Toutefois, deux souris sur douze sont mortes après vingt-trois heures.

Même à cette dose de 2 g par kg, on n'a noté aussitôt après l'injection aucun phénomène toxique respiratoire, cardiaque ou convulsivant. On a observé seulement une certaine stimulation passagère de l'animal avec mouvements de course.

Dans tous les cas, on a noté un syndrome de contraction abdominale avec étirement du train postérieur, ce phénomène ne persistant que cinq à dix minutes.

On a procédé également à des essais de toxicité par voie intra-veineuse sur des chiens anesthésiés au chloralose, en injectant des doses variant de 25 à 250 mg par kg; même à cette dernière dose qui a été injectée sur 8 chiens, on n'a observé aucune mortalité.

L'étude de la toxicité chronique du phloroglucinol a montré qu'à des doses nettement supérieures aux doses actives, le produit est dénué de tout danger : la croissance des rats absorbant le produit mélangé à des concentrations de 0,15 à 0,62 % à leur nourriture ne diminue pas par rapport aux témoins. L'examen hématologique ne permet d'observer aucune anomalie. L'examen des organes vitaux et leur poids ne permet pas de déceler une différence par rapport aux témoins : notamment il n'y a pas d'action anti-thyroïdienne à ces doses.

Des femelles ont été mises au mâle : la fertilité et la fécondité des animaux soumis à l'administration de phloroglucinol n'a pas différé essentiellement par rapport aux animaux témoins.

Les animaux de la première génération ont absorbé le produit pendant deux cents jours, ceux de la 2^e génération de rats pendant soixante jours : aucun phénomène toxique ou subtoxique n'a été observé.

On a ensuite procédé à l'étude de l'effet antispasmodique du phloroglucinol. Pour cela, dans une première série d'expériences, on a utilisé des rats d'un poids variant entre 75 et 200 g, de sexe femelle, soumis à un jeûne préalable de vingt heures; on a pris les duodénum de ces rats maintenus en survie dans une solution de Tyrode classique préparée à l'aide d'eau bidistillée, oxygénée par insufflation d'air, les organes étant maintenus à une température constante de +32 °C.

On a pris, dans les expériences, 29 rats et chaque essai a été effectué sur deux organes de ces animaux.

Le phloroglucinol a été utilisé, soit en solution à 1 %, soit en solution saturée à 5 %, et ajouté au liquide de Tyrode, de façon à avoir un volume total de 80 cm³ dans chacune des éprouvettes.

Pour le dosage, on a procédé à l'enregistrement des mouvements péristaltiques lorsque après quinze à vingt minutes d'immersion, dans la solution de Tyrode, le duodénum est relâché et quand on a

introduit dans le bain environ 10 mg de chlorure de baryum. On lave aussitôt la préparation après l'observation d'une contraction du muscle et d'un état de spasme persistant, à l'aide d'une solution de Tyrode. Après quinze minutes, on répète l'expérience; si on obtient une réponse identique, on lave immédiatement la préparation. On ajoute encore au liquide de Tyrode dans lequel se trouve le duodénum, la même quantité de chlorure de baryum et sans procéder à des lavages, on ajoute 0,05 g, 0,10 g et 0,15 g de phloroglucinol par 80 cm³.

On a obtenu, dans tous les cas, un effet antispasmodique qui est d'autant plus grand que la dose de phloroglucinol est plus grande. L'effet augmente également avec la concentration.

En moyenne, la dose de 50 mg pour 80 cm³ de Tyrode exerce une action antispasmodique de 42 %, la dose de 100 mg une action de 70 % et la dose de 150 mg une action de 81 %.

On a pu, par ailleurs, montrer que le phloroglucinol exerce un effet préventif sur l'action spasmogénique du chlorure de baryum sur le duodénum isolé de rat.

Le phloroglucinol possède la propriété de lever le spasme d'origine musculaire produit par le chlorure de baryum sur le duodénum de rat. L'effet du phloroglucinol est, de plus, réversible par lavage. On peut donc, après avoir produit un spasme lisse à l'aide du chlorure de baryum et après avoir levé ce spasme au moyen du phloroglucinol, restaurer le muscle dans les conditions initiales par lavages répétés et repos prolongé.

On a étudié, par ailleurs, l'effet antispasmodique du phloroglucinol sur le duodénum et l'iléon de chien *in situ*. On a étudié cette action sur le spasme intestinal produit par le chlorure de baryum chez le chien soumis à la respiration artificielle; l'expérience a été faite sur des chiens anesthésiés au chloralose.

Dans tous les cas, 200 mg de phloroglucinol par kg, injectés par voie intraveineuse, ont suffi pour lever le spasme produit par 3 mg de chlorure de baryum par kg. On a observé de plus un ralentissement des contractions péristaltiques.

L'étude de l'action anti-spasmodique du phloroglucinol a été poursuivie sur l'uretère isolé de chien et de cobaye. On a ainsi établi que sur cet organe isolé le phloroglucinol ne modifie pas l'effet de l'acétyl-choline alors que celui-ci est levé par l'atropine; le phloroglucinol lève le spasme produit par le chlorure de baryum, le phloroglucinol est capable de prévenir l'effet spasmogénique du chlorure de baryum sur l'uretère isolé.

Ainsi ce produit exerce sur l'uretère isolé un effet analogue à celui observé sur un muscle lisse tel que le duodénum isolé de rat.

On a, par ailleurs, cherché à établir le spectre pharmacodynamique du phloroglucinol.

On a étudié l'effet cardio-vasculaire chez le chien normotensif anesthésié au chloralose.

On a enregistré la pression carotidiennne de plusieurs chiens et on a observé que l'injection de 25 à 75 mg par kg de phloroglucinol ne provoquait aucune modification de cette pression.

Par contre, sur tous les animaux, l'injection de 200 à 250 mg par kg de phloroglucinol provoque une diminution de la pression carotidiennne qui varie selon les animaux de 20 à 60 %.

On a étudié l'effet vasodilatateur coronarien par la technique classique de Langendorff, sur le cœur isolé de lapin. On a, pour cela, perfusé un cœur de lapin isolé, en utilisant une solution de Van Dyke Hastings oxygénée. Après avoir établi le débit de perfusion de base, on a injecté dans le tube qui relie le dispositif de percussion à la canule une solution diluée de phloroglucinol. On a effectué cette expérience sur plusieurs lapins; des doses de 0,1 à 10 mg de phloroglucinol sont sans effet. Des doses de 50 à 100 mg de phloroglucinol ont provoqué une vasodilatation variant entre 10 et 200 %.

On a, par ailleurs, procédé à des essais cliniques à l'Hôpital Bichat à Paris, en proposant aux malades des cachets contenant du phloroglucinol à différentes doses et des cachets ne contenant que du glucose.

Sur une vingtaine de malades, on a pu observer que le phloroglucinol, employé sous la forme de cachets contenant une partie de phloroglucinol pour neuf parties de glucose, avait une efficacité certaine en tant qu'antispasmodique et était parfaitement toléré.

Chez une vingtaine d'autres malades souffrant de coliques hépatiques, le phloroglucinol a permis, dans presque tous les cas, d'inhiber la douleur provoquée sous l'influence du déhydrochlorate de sodium et de la morphine.

1 à 3 cachets par jour contenant 10 mg de phloroglucinol et 90 mg de glucose, ont permis, dans des cas de cholécystite calculeuse et de coliques hépatiques, de diminuer et même souvent de faire disparaître les douleurs.

D'un autre côté, une dizaine de malades ont eu leurs crises de coliques néphrétiques calmées par l'administration, au moment des douleurs, de deux cachets contenant 5 mg de phloroglucinol.

En outre, on a pu observer que le phloroglucinol exerce dans tous les cas un effet certain, même à partir de doses de 1/10 mg, l'emploi sous la forme de cachets, capsules, granulés, ou comprimés donnant d'aussi bons résultats.

D'autres essais cliniques réalisés à l'Hôpital Saint-Louis à Paris ont montré que le phloroglucinol possédait une action spectaculaire dans le traitement des coliques néphrétiques : le produit était associé à un sucre réducteur tel que le glucos

[784 M]
du phloroglucinol comme produit actif, associé éventuellement à un sucre réducteur.
3^o Les cachets ou comprimés contenant de 5 à 40 mg de phloroglucinol associé à du glucose.

à des doses de 5 à 40 mg par unité (cachet ou comprimé).

RÉSUMÉ

La présente invention concerne :

- 1^o A titre de médicament et plus particulièrement comme antispasmodique le phloroglucinol.
- 2^o Les compositions pharmaceutiques contenant

LOUIS LAFON

Par procuration :

G. BEAU DE LOMÉNIE, André ARMENGAUD & G. HOUSSARD

Pour la vente des fascicules, s'adresser à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention, Paris (15^e).

THIS PAGE BLANK (USPTO)